

Jan Dobrogowski¹, Anna Przeklasa-Muszyńska¹, Jarosław Woroń², Jerzy Wordliczek³¹Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMUJ w Krakowie²Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CMUJ w Krakowie, Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków³Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Kliniki Gerontologii CMUJ w Krakowie

Zasady kojarzenia leków w terapii bólu

Streszczenie

Bardzo często stosuje się terapię skojarzoną z użyciem kilku leków, a także metod leczenia uwzględniających mechanizmy powstawania bólu, chociaż przeprowadzono stosunkowo niewiele udokumentowanych badań randomizowanych potwierdzających słuszość takiego postępowania. Wzajemne oddziaływanie może wywołać efekt addycji lub synergizmu, co jest zjawiskiem korzystnym, jednak mogą się również sumować objawy niepożądane leków stosowanych w terapii skojarzonej. Ponadto leki przeciwbólowe mogą wchodzić w interakcję z preparatami stosowanymi u pacjentów w związku ze współistniejącymi schorzeniami przewlekłymi. W poniższym opracowaniu przedstawiono mechanizmy działania najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych oraz interakcje farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, w jakie mogą wchodzić leki używane w terapii skojarzonej.

Słowa kluczowe: analgetyki nieopiodowe, opioidy, leki adiuwantowe, terapia skojarzona, interakcje lekowe

Skojarzone podawanie dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania oraz leków adiuwantowych jest powszechne zarówno w uśmierzaniu bólu ostrego (szczególnie pooperacyjnego), jak i w leczeniu bólu przewlekłego. Takie postępowanie zalecają między innymi Amerykańskie Stowarzyszenie Geriatryczne [1], Światowa Organizacja Zdrowia [2], Amerykańska Szkoła Reumatologii [3] oraz Amerykańskie Stowarzyszenie Bólu [4]. Również w polskim piśmiennictwie ukazały się wytyczne dotyczące postępowania w bólu przewlekłym, sygnowane przez 8 towarzystw naukowych, oraz zalecenia dotyczące uśmierzania bólu pooperacyjnego [5, 6].

Istnieje wiele potencjalnych zalet skojarzonej farmakoterapii bólu, przede wszystkim możliwość uzyskania efektu addytywnego lub synergistycznego, co w konsekwencji umożliwia zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i może ograniczyć

częstość występowania objawów niepożądanych. Efekt addytywny polega na tym, że jeżeli ulga w dolegliwościach po zastosowaniu leku X wynosi 20%, a po użyciu leku Y 25%, to po łącznym podaniu obu leków będzie wynosiła 45%, natomiast w przypadku, gdy zastosowanie takiego samego połączenia leków spowoduje większą ulgę niż suma składowych, można mówić o efekcie synergistycznym. Takie przedstawienie problemu jest jednak dużym uproszczeniem, ponieważ badania przeprowadza się na podstawie wykresów dawkozależności i zachowania się krzywych badanych leków oraz ich połączenia. Kierunek tej ostatniej krzywej (równoległy lub bardziej pionowy) wskazuje na działanie addycyjne lub synergistyczne. Bardziej dokładne są badania izobolograficzne, które obejmują co najmniej 9 grup badawczych: 3 dla leku X, 3 dla leku Y i 3 dla ustalonej kombinacji leków X + Y [7, 8]. Synergizm działania wykazano po łącznym zastosowaniu bupi-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jan Dobrogowski

Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMUJ w Krakowie

e-mail: midobrog@cyf-kr.edu.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 1, 6–15

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

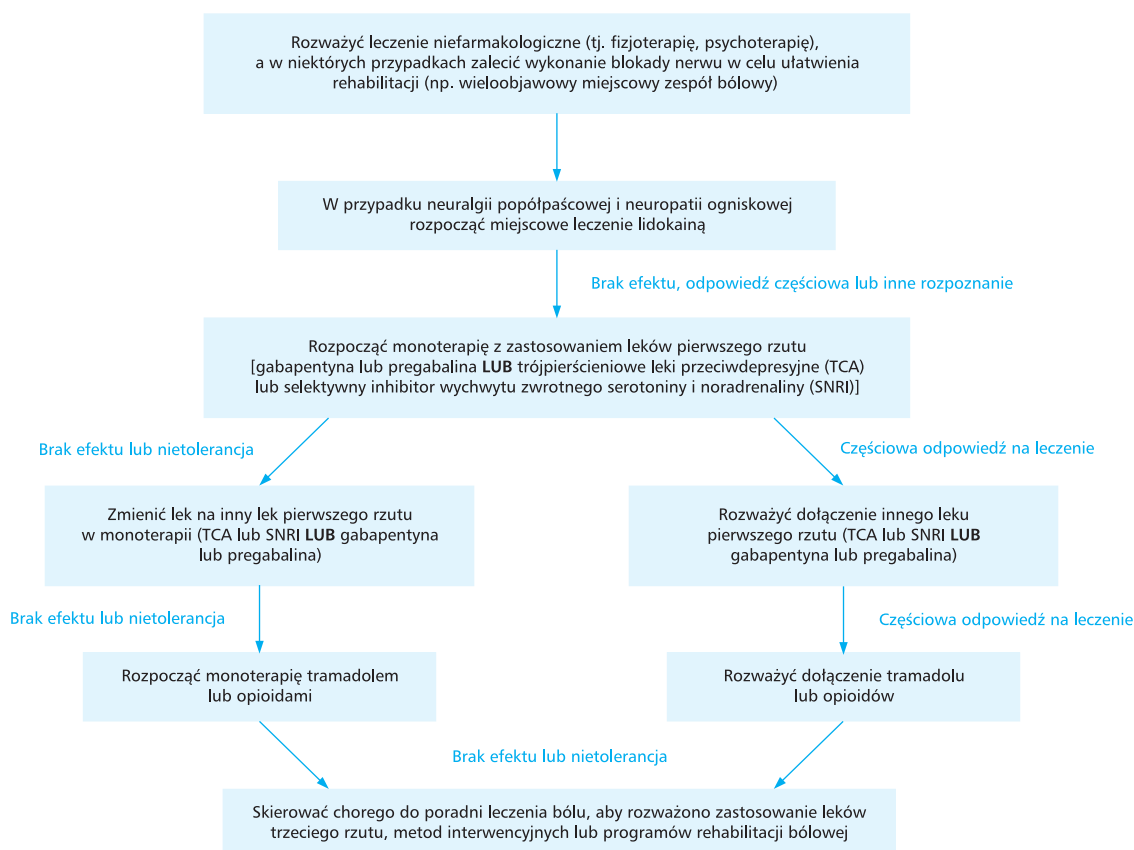
wakainy i opioidu, podawanych do przestrzeni zewnątrzoponowej, zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u ludzi, natomiast nie stwierdzono żadnych korzyści po zastosowaniu tą drogą opioidu z klonidyną u ludzi, mimo że u zwierząt doświadczalnych wykazano synergizm działania [9]. Mimo potencjalnych możliwości badawczych przeprowadzono zaskakująco mało badań kontrolowanych dotyczących zastosowania dwóch lub więcej analgetyków o różnych mechanizmach działania, zwłaszcza u pacjentów z bólem przewlekłym. Wykazano, że po zabiegach operacyjnych łączne podanie paracetamolu i diklofenaku znacząco zmniejszało zapotrzebowanie na opioidy w porównaniu z grupami chorych, w których każdy z tych leków stosowano oddzielnie [10]. Również połączenie oksykodonu i ibuprofenu wykazywało efekt addytywny w chirurgii stomatologicznej, u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów i bólami innego pochodzenia. Także połączenie tramadolu i paracetamolu wykazuje efekt addytywny i w związku z tym można zastosować mniejsze dawki leków (tramadol 37,5 mg, paracetamol 325 mg), uzyskując dobry efekt analgetyczny [11]. Ponadto połączenie leku o szybkim początku działania, czyli paracetamolu, i leku o dłuższym czasie działania, czyli tramadolu, powoduje, że zastosowana mieszanina działa szybko i dostatecznie długo. Istnieją również dowody poparte wynikami badań kontrolowanych wskazujące na addytywny efekt łączenia wybranego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) z paracetamolem, jak również skojarzenia trzech leków o różnych mechanizmach działania, czyli paracetamolu, NLPZ i tramadolu (lub kodeiny). Takie połączenie leków na II stopniu drabiny analgetycznej WHO stosuje się coraz powszechniej. Nie jest natomiast wskazane łączenie leków analgetycznych o podobnych mechanizmach działania, na przykład dwóch NLPZ, ponieważ nie można się spodziewać nasilenia efektu analgetycznego, natomiast może dojść do wzrostu ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza gastro-, hepato- i nefrotoksyczności. Niestety, w codziennej praktyce klinicznej zdarza się, że niektórzy lekarze, zarówno POZ, jak i specjaliści, przepisują łącznie takie dwa leki. Tematem wielu dyskusji jest łączne stosowanie dwóch leków opioidowych o takim samym mechanizmie działania na receptory opioidowe, na przykład morfiny i fentanylu, chociaż takie postępowanie jest powszechne. Na przykład u chorych na nowotwór fentanyl można podawać przezskórnie, natomiast morfinę o natychmiastowym uwalnianiu można stosować w leczeniu bólów przebiegających.

Stosuje się również połączenie oksykodonu i naloksonu (Alvimopan — obwodowy antagonist

receptorów opioidowych) w celu zmniejszenia liczby zaparć oraz połączenie buprenorfiny i naloksonu (Suboxone — połączenie buprenorfiny i naloksonu w proporcji 4:1, dostępny w dwóch dawkach: 2 mg buprenorfiny i 0,5 mg naloksonu, 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu), ale takie połączenie podaje się w terapii uzależnień, a nie w leczeniu bólu [12, 13]. Nie ma dostatecznej liczby udokumentowanych badań wskazujących na jakiejkolwiek korzyści wynikające z planowanego połączenia na stałe tych dwóch leków. Problem łączenia ze sobą dwóch leków opioidowych jest bardzo interesujący, choć wymaga dalszych badań. Oddziaływanie czystych agonistów na receptor μ jest warte uwagi z punktu widzenia farmakologii. Kiedy stwierdza się tolerancję na jeden z czystych agonistów receptora μ , jego zamiana na inny lek z tej samej grupy pozwala uzyskać skuteczną analgezję przy zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, analogicznych do dawek podawanych chorym wcześniej nieleczonym opioidami. Metadon jest pod tym względem szczególnie interesujący. Wykazuje on efekt analgetyczny nawet u pacjentów, u których wystąpiła tolerancja na innych agonistów receptora μ [14, 15].

W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach wykazano działanie synergistyczne równoczesnego zastosowania izoformy L-metadonu z morfiną, M6G (morfino-6-glukuronian), kodeiną, 6-acetylmorfiną. Zastosowanie morfiny i metadonu łącznie z innymi agonistami receptora μ : oksykodonom, oksymorfonem, fentanylem, alfentanylem czy petydyną, wywołało efekt addytywny. Prawdopodobną przyczyną takiego oddziaływania są różnice w subpopulacjach receptora μ , a także w mechanizmie działania różnych agonistów na ten receptor. Nie wykazano takich zależności pomiędzy formą D-metadonu a innymi opioidami [16].

Odłącznym zagadnieniem jest ból neuropatyczny, który powstaje w wyniku uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego (ryc. 1). Stanowi on poważny problem kliniczny ze względu na znaczne nasilenie, przewlekły charakter i oporność na leczenie, która wynika ze złożonego mechanizmu powstawania tego rodzaju bólu (nadpobudliwość obwodowa neuronów, sensytyzacja ośrodkowa oraz uszkodzenie zstępujących dróg hamowania bólu). Racjonalne jest zatem postępowanie wielokierunkowe z uwzględnieniem farmakoterapii, technik psychologicznych i rehabilitacji, a w wybranych przypadkach także technik anestezyjologicznych czy chirurgicznych. Skojarzone leczenie dotyczy zwłaszcza farmakoterapii i do tej problematyki odnosi się kilka prac, które ukazały się w ostatnich latach. Backonja i wsp. [17] opisują racjonalne uzasadnienie stoso-



Rycina 1. Wytyczne postępowania w bólu neuropatycznym

wania terapii skojarzonej polegającej na podawaniu leków o różnych mechanizmach działania, które mogą być skuteczne u pacjentów z bólem neuropatycznym. Przedstawiają listę leków potencjalnie skutecznych w bólu neuropatycznym według współczynnika NNT (*number needed to treat*) (liczba chorych, którym trzeba było podać dany lek, aby u 1 z nich wystąpiła 50-procentowa ulga w bólu, przy przedziale ufności 95%). Na tej liście znajdują się leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, opioidy i leki stosowane powierzchniowo (lidokaina i kapsaicyna). Problem polega jednak na tym, że w zasadzie nie ma badań kontrolowanych wskazujących na większą skuteczność terapii skojarzonej niż monoterapii, z wyjątkiem dwóch prac dotyczących stosowania gabapentyny i morfiny. Natomiast praca, której autorami są Finnerup i wsp. [18], zawiera zestawienie 105 randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań nad różnymi lekami z użyciem placebo w różnych zespołach bólu neuropatycznego wyszukanych w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane Review i Cochrane CENTRAL. Autorzy przedstawiają algorytm postępowania, w którym nie zalecają wprowadzania terapii skojarzonej od początku leczenia. Proponują rozpoczę-

cie od podania leków „pierwszego rzutu”, do których zaliczają leki o najmniejszym współczynniku NNT: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*) lub leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors*) oraz gabapentynę lub pregabalina.

Jeżeli uwzględni się jedynie efekt przeciwbólowy, to wyniki badań klinicznych ustawiają zarejestrowane obecnie leki w następującej kolejności: TCA → opioidy → tramadol → gabapentyna/pregabalina.

Przy rozpatrywaniu efektywności leków w zakresie dwóch parametrów — redukcji nasilenia bólu oraz wpływu na jakość życia pacjenta — kolejność taka prawdopodobnie byłaby następująca: gabapentyna/pregabalina → tramadol → opioidy → TCA (karbamazepina i fenytoina). Warto jednak podkreślić brak danych na temat wpływu na jakość życia starszych TCA, takich jak karbamazepina i fenytoina.

Również Gilron i wsp. [19] przedstawiają propozycję algorytmu postępowania w obwodowym bólu neuropatycznym, w którym na początku proponują monoterapię z zastosowaniem leków „pierwszego rzutu”, a dopiero gdy nie jest ona wystarczająco skuteczna, dołącza się inny lek o uznanej wartości współczynnika NNT.

Do najważniejszych problemów skojarzonej farmakoterapii należą interakcje pomiędzy jednocześnie stosowanymi lekami i wynikające z nich skutki kliniczne. Interakcje mogą mieć charakter farmakodynamiczny lub farmakokinetyczny; może dochodzić do sumowania działań niepożądanych [20, 21]. Interakcje farmakodynamiczne występują w wyniku oddziaływania stosowanych leków na te same receptory, co może powodować powstanie zarówno efektu addytywnego i synergistycznego, jak i antagonistycznego. Potencjalne i faktyczne korzyści połączeń leków stosowanych w farmakoterapii bólu omówiono wcześniej. Jednocześnie interakcje leków mogą również prowadzić do addytywnej toksyczności, której przykładem jest stosowanie inhibitorów MAO z lekami selektywnie hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny, co może wywoływać zespół serotoninergiczny.

Interakcje farmakokinetyczne mogą powodować powstanie działań niepożądanych poprzez zmianę absorpcję, dystrybucję, metabolizm i wydalanie stosowanych leków. Zrozumienie metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka wystąpienia interakcji między jednocześnie stosowanymi lekami wymaga poznania roli izoenzymów cytochromu P450. Określenie „P450” pochodzi od absorpcji spektralnej 450 nm, gdy dochodzi do redukcji monooksydaz pod wpływem tlenku węgla. Cytochromy P450 (CYP) są białkami zawierającymi hem, które katalizują metabolizm wielu substancji endogennych rozpuszczalnych w tłuszczach: steroidów, kwasów tłuszczowych, witamin, prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanów i związków egzogennych, w tym leków. Są zlokalizowane głównie w błonie siateczki endoplazmatycznej hepatocytów oraz na powierzchni błony śluzowej ściany jelita.

Sekwencjonowanie genomu ludzkiego ujawniło dotychczas 461 różnych genów, które kodują ponad 60 rodzin CYP450 i chociaż liczba ta nie jest ostateczna, to jednak dla metabolizmu leków i związanego z nim ryzyka interakcji najistotniejsze znaczenie ma 6 izoenzymów uczestniczących w metabolizmie ponad 90% leków (1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1). Cyfra arabska enzymów CYP oznacza homologiczną rodzinę, duża litera — podrodzinę, a cyfra arabska umieszczona po dużej literze — indywidualny enzym. Aktywność izoenzymów jest uwarunkowana genetycznie i dlatego istnieją różnice genotypowe dotyczące szybkości metabolizmu leków, zwłaszcza gdy enzym metabolizujący lek jest kodowany przez pojedynczy gen, w którego *locus* występują dwa różne allele. Zjawisko to nazywa się polimorfizmem genetycznym. Oznacza to, że w danej populacji można wyróżnić co najmniej dwie fenotypowo odrębne grupy: osoby szybko metabolizujące

dany lek (*fast metabolizer*) oraz osoby z defektem enzymatycznym, które wolno metabolizują dane leki (*slow metabolizer*). Istotne znaczenie ma również płeć — na przykład aktywność CYP 3A4 jest o około 20% większa u kobiet, a mniejszą aktywność metaboliczną u kobiet wykazuje izoenzym CYP 2D6, co wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych po zastosowaniu leków metabolizowanych przez ten izoenzym, na przykład kodeiny czy tramadolu, natomiast u mężczyzn stwierdza się większą aktywność CYP 1A2. Obserwuje się również istotne różnice w biotransformacji leków związane z rasą, pochodzeniem etnicznym, wiekiem i czynnikami środowiskowymi. Kombinacja polimorfizmów i interakcji między stosowanymi lekami może być źródłem nawet dziesięciokrotnych różnic w metabolizmie u poszczególnych pacjentów. Ponadto podawane leki mogą być zarówno substratem dla enzymu i inhibitorem, jak i aktywatorem aktywności CYP. Reakcje biotransformacji leków dzielą się na dwa główne rodzaje występujące sekwencyjnie: I i II fazy. Reakcje I fazy wprowadzają lub ujawniają na drodze utleniania, redukcji lub hydrolizy grupę funkcjonalną w obrębie cząsteczki substratu, która następnie podlega sprzęganiu II fazy. Sprzęganie z substratami endogennymi, takimi jak octan, kwas glukuronowy, glutation, glicyna oraz siarczany, ułatwia jego wydalanie z moczem lub żółcią [20–22].

Wilcock i wsp. 2005 [23] przedstawiają potencjalne interakcje leków metabolizowanych w obecności cytochromu P450 u 160 chorych leczonych przez specjalistów medycyny paliatywnej. U 91% tych osób przynajmniej jeden z przepisywanych leków był substratem, inhibitorem lub aktywatorem jednego z 5 głównych izoenzymów CYP, 24 kombinacje stosowanych leków podawanych 34 pacjentom mogły prowadzić do ważnych klinicznie interakcji leków. Dwie znaczące interakcje zaobserwowano po skojarzeniu omeprazolu i diazepamu, co prowadziło do wzrostu stężenia diazepamu, oraz po łącznym podawaniu fenytoiny i deksametazonu, co spowodowało obniżenie stężenia deksametazonu.

W dalszej części pracy zostaną przedstawione mechanizmy działania leków stosowanych najczęściej w terapii bólu, zarówno analgetyków, jak i leków adiuwantowych z uwzględnieniem ich farmakokinetyki w aspekcie potencjalnych interakcji lekowych.

Analgetyki nieopioidowe

Paracetamol

Mechanizm działania paracetamolu nie jest dobrze poznany, chociaż istnieją przekonujące dowody wskazujące na ośrodkowy wpływ leku. Lek ten działa

analgetycznie i przeciwgorączkowo. Właściwości fizykochemiczne (dobra rozpuszczalność w tłuszczach, słabe powinowactwo do białek surowicy, zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg) sugerują również wpływ paracetamolu na ośrodkowy układ nerwowy.

Paracetamol prawdopodobnie jest inhibitorem izoformy cyklooksigenazy (COX-3) występującej w ośrodkowym układzie nerwowym. Ośrodkowe działanie paracetamolu może także wynikać z wpływu na zstępujący serotonergiczny układ antynocyceptywny, związanego ze zdolnością paracetamolu do podwyższania stężenia serotoniny w wielu strukturach ośrodkowego układu nerwowego poprzez zwiększenie uwalniania, a nie zahamowanie jej wchłaniania zwrotnego.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP1A2 i dlatego inhibitory tego enzymu, takie jak erytromycyna, fluwoksamina czy meksyletyna (lek przeciwaritmiczny, stosowany także w terapii bólu przewlekłego), mogą zwiększać jego toksyczność. Hepatotoksyczność paracetamolu mogą również nasilać barbiturany i karbamazepina. Natomiast doustne leki antykoncepcyjne przyspieszają metabolizm paracetamolu i skracają okres biologicznego półtrwania. Paracetamol może również zmniejszać efekt moczopędny diuretyków pętlowych. Lek ten nasila działanie przeciwzakrzepowe warfaryny, która od 2006 roku zarejestrowana jest w Polsce [8, 20–22].

Metamizol

Mechanizm działania przeciwbólowego metamizolu (Pyralginy) różni się w istotny sposób od mechanizmu leków z grupy NLPZ. Metamizol jest „słabym” inhibitorem COX-1, hamuje bowiem przede wszystkim COX-2 i COX-3 w ośrodkowym układzie nerwowym. Za przeciwbólowe działanie metamizolu odpowiada częściowo prawdopodobnie także aktywacja układu opioioidergicznego, gdyż analgezja po podaniu metamizolu jest antagonizowana przez nalokson. Ponadto metamizol wywołuje efekt przeciwbólowy poprzez aktywację tak zwanego zstępującego układu antynocyceptywnego (neurony zlokalizowane w substancji szarej okołowodociągowej) oraz poprzez desensytyzację receptorów bólowych (nocyceptorów) zlokalizowanych w tkankach obwodowych. Istotne znaczenie ma również działanie spazmolityczne metamizolu, zwłaszcza w uśmierzaniu ostrego bólu u pacjentów z kolką wątrobową lub nerkową.

U pacjentów leczonych metamizolem analiza wątrobowych mikrosomów ujawniła selektywnie wyższą ekspresję izoenzymów cyp2D6 i CYP3A4.

Metamizol zastosowany łącznie z chlorpromazyną może doprowadzić do ciężkiej hipotermii, a także nasilać toksyczność cyklosporyny, soli litu i metotreksatu.

Nie należy kojarzyć metamizolu z innymi lekami o działaniu miętoksycznym, ponieważ zwiększa to ryzyko uszkodzenia szpiku kostnego [20–22].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne to niejednorodna chemicznie grupa leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Wspólny mechanizm działania polega na blokowaniu cyklooksigenaz COX-1, COX-2 i COX-3 (ośrodkowa). Większość NLPZ hamuje izoformy COX i za działania niepożądane związane z ich stosowaniem odpowiada przede wszystkim zahamowanie COX-1, natomiast efekt przeciwzapalny jest rezultatem zahamowania COX-2. W ostatnich latach pojawiły się także publikacje, z których wynika, że mechanizm przeciwzapalnego działania NLPZ wiąże się prawdopodobnie także z zahamowaniem ekspresji indukowanej izoformy syntazy tlenu azotu, enzymu ściśle związanego z rozwojem stanu zapalnego w uszkodzonych tkankach. Udowodniono również, że NLPZ wykazują efekt hamowania czynnika jądrowego NF- κ B, który reguluje proces transkrypcji genowej prozapalnych cytokin, a ponadto efekt przeciwzapalny NLPZ wiąże się z aktywacją przez preparaty z tej grupy lipoksyn, które są endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza i mogą wypierać z tych połączeń inne jednocześnie podawane leki, na przykład: przeciwzakrzepowe, sole litu, fenytoinę, glikozydy nasercowe oraz doustne leki przeciwcukrzycowe — pochodne sulfonilomocznika (wzrost stężenia tego leku może powodować hipoglikemię oraz niedokrwienie mięśnia sercowego). Niesteroidowe leki przeciwzapalne powodują także zmniejszenie skuteczności działania wielu grup leków hipotensyjnych, w wyniku czego zmniejsza się skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny i leków β -adrenolitycznych. Najmniejsze ryzyko zmniejszenia skuteczności terapii hipotensyjnej stwierdza się u chorych, którzy stosują łącznie NLPZ i antagonistów wapnia. Po łącznym podawaniu NLPZ z inhibitorami konwertazy angiotensyny i diuretykami pętlowymi zwiększa się ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności. Ryzyko takie rośnie także u chorych leczonych aminoglikozydami, u których filtracja kłębuszkowa zmniejsza się, a dodatkowo powstaje ryzyko wystąpienia ototoksyczności. Doty-

czy to zwłaszcza małych dzieci oraz osób w wieku podeszłym. Niesteroidowe leki przeciwzapalne działają synergistycznie z lekami przeciwplytkowymi, zwiększając ryzyko wystąpienia krwawienia. Wchłanianie większości NLPZ odbywa się w kwaśnym środowisku żołądka, a zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego w wyniku stosowania leków blokujących receptory H₂ i inhibitorów pompy protonowej może zmniejszać ich wchłanianie. Dotyczy to również leków z grupy *antacida* oraz żywic jonowymiennych, na przykład cholestyraminy. Metabolizm większości NLPZ (diklofenak, ibuprofen, naproksen, piroksydam) odbywa się przy udziale izoenzymów CYP2C9. Według obecnego stanu wiedzy wybiórcze inhibitory COX-2 charakteryzują się mniejszym ryzykiem wystąpienia interakcji lekowych, chociaż celekoksyb może hamować aktywność CYP2D6 i w związku z tym metabolizm leków przeciwdepresyjnych, neuroleptycznych i przeciwartymicznych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących łącznie niesteroidowe leki przeciwzapalne i spironolakton (Spironol, Verospiron). Wykazano, że spironolakton hamuje procesy włóknienia, które towarzyszą gojeniu uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego powstałych w następstwie stosowania NLPZ. W badaniach retrospektywnych, w których analizowano dane za okres 1996–2003 ze 150 holenderskich ośrodków opieki podstawowej, wykazano, że łączne stosowanie spironolaktonu i leków ulcero-gennych, w tym NLPZ, zwiększa 7,3-krotnie ryzyko względne uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (przedział ufności 95%) [24].

Zwiększenie ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego występuje u pacjentów stosujących jednocześnie NLPZ i leki z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Leki z grupy SSRI hamują wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi, jednocześnie upośledzając ich działanie hemostatyczne [25]. Należy zachować ostrożność w przypadku długotrwałego stosowania NLPZ, u pacjentów przyjmujących doustnie preparaty bisfosfoniaków ze względu na możliwość wzrostu ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Nefopam

Nefopam to działający ośrodkowo nieopiodowy analgetyk, strukturalnie zbliżony budową chemiczną do leku przeciwhistaminowego — difenhydraminy — i leku o działaniu przeciwparkinsonowym — orfenadryny. Mechanizm jego działania polega na zahamowaniu wchłaniania zwrotnego w szczelinach synaptycznych ośrodkowego układu nerwowego serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Przy łącznym

stosowaniu nefopamu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi wzrasta ryzyko wystąpienia hipotermii i zaburzeń rytmu serca. Ze względu na hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny nefopam należy stosować ostrożnie z lekami o działaniu serotoninergicznym, zwłaszcza z SSRI, z powodu wzrostu ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego. Nie należy kojarzyć nefopamu z tramadolem. Preparaty zawierające rezerpinę (Normatens) zmniejszają efekt przeciwbólowy nefopamu. Stosowanie nefopamu łącznie z lekami uspokajającymi, nasennymi, benzodiazepinami i lekami przeciwhistaminowymi pierwszej generacji zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego [20].

Opioidy

Opioidy działają bezpośrednio na trzy rodzaje receptorów opioidowych: μ , δ oraz κ .

Określenia „opioidy” i „opiaty” odnoszą się do wszystkich leków oddziałujących na receptory opioidowe, zarówno naturalnych, jak i syntetycznych, jednak opioidy to naturalne neuropeptydy, a opiaty to naturalne leki przeciwbólowe otrzymywane z opium.

Zasadniczy podział opioidów ze względu na sposób oddziaływania na receptory opioidowe przedstawia się następująco: agonista, częściowy agonista, lek o działaniu agonistyczno-antagonistycznym i antagonist receptorów opioidowych.

Mechanizm działania agonistów receptorów opioidowych (endo- i egzogennych opioidów) może polegać na:

- hamowaniu presynaptycznym; wynika z otwarcia kanału jonowego potasu (receptory μ , δ) lub zamknięcia kanału jonowego wapnia (receptory κ). Następstwem tego jest zahamowanie uwalniania neuroprzekazników (CGRP, NKA, SP, EAA) z centralnych zakończeń pierwotnych włókien aferentnych. Wyniki najnowszych badań potwierdzają również możliwość hamowania presynaptycznego wynikającego z zamknięcia kanału jonowego wapnia przez agonistów receptora μ , δ . W ostatnich latach odkryto nowe elementy mechanizmu działania wskazujące na to, że opioidy mogą wielokierunkowo oddziaływać na transmisję wewnątrzkomórkową i chociaż w zdecydowanej większości przypadków jest to działanie hamujące, to jednak w niektórych sytuacjach opioidy mogą nasilać transmisję sygnału w komórce;
- hamowaniu postsynaptycznym — spowodowanym hiperpolaryzacją neuronów RT (w wyniku

działania mechanizmu presynaptycznego), która wpływa hamująco na aktywność neuronów i interneuronów RT;

- odhamowaniu kompleksu interneuronu GABA-ergicznego (GABA) i enkefalin-ergicznego (ENK), to znaczy zahamowanie ENK odhamowuje GABA (lub odwrotnie), który może wtedy działać hamująco zarówno na struktury pre-, jak i postsynaptyczne [26].

Tramadol

Tramadol jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania, wywołuje bowiem analgezję, oddziałując agonistycznie na receptory opioidowe oraz aktywację zstępujących dróg hamowania bólu.

Różnice metabolizmu tramadolu wskazują na znaczenie kliniczne polimorfizmu genetycznego CYP2D6. Tramadol jest metabolizowany przez ten izoenzym do 0-desmetylo-tramadolu, metabolitu 6-krotnie silniejszego niż lek macierzysty. Osoby, które prawidłowo metabolizują lek, po zastosowaniu tramadolu odczuwają znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe i mają więcej objawów niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów słabo metabolizujących ten lek. Tramadol nasila działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy leków nasennych i benzodiazepin, a podany łącznie z lekami neuroleptycznymi może wywoływać drgawki. Należy go ostrożnie stosować z lekami hamującymi aktywność CYP2D6, takimi jak leki przeciwpsychotyczne: haloperidol i tiorydazyna, a także leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina oraz kilka innych leków, w tym cimetidyna). Tramadol nasila efekt przeciwwątrobowy warfaryny. Należy go ostrożnie stosować z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego [8, 20–22].

Kodeina

Kodeinę klasyfikuje się jako „słabo działający opioid”, chociaż jej cząsteczka jest pozbawiona działania analgetycznego. Jest metabolizowana do gliukuronianu kodeiny, który jest wydalany z moczem, a 2–10% leku metabolizowane jest do morfiny, przy udziale izoenzymu CYP 2D6, który może nie być aktywny u 9% populacji rasy białej. Kodeina wykazuje synergistyczny wpływ depresyjny na ośrodkowy układ nerwowy z lekami nasennymi, przeciwddepresyjnymi, benzodiazepinami, neuroleptykami i klonidyną [20–22].

Morfina

Jest czystym agonistą receptora μ . W procesie gliukuronizacji powstają metabolity: M6G, który po-

siada silniejsze działanie analgetyczne niż morfina, i M3G, pozbawiony działania analgetycznego; w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że M3G może antagonizować działanie morfiny i jest odpowiedzialny za powstanie objawów wskazujących na wpływ neurotoksyczny, takich jak hiperalgezia, alodynia i mioklonie. Metabolity są wydalone przez nerki i w związku z tym niewydolność nerek, ale także podeszły wiek, doustna droga podania leku (efekt pierwszego przejścia) i większe dawki są czynnikami wpływającymi na wyższe stężenie metabolitów morfiny we krwi. Morfina działa synergistycznie z lekami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (leki nasenne, uspokajające, anksjolityki, leki przeciwhistaminowe oraz β -adrenolityki mające zdolność do przechodzenia do OUN). Metabolizm morfiny odbywa się przy udziale izoenzymu CYP2D6, a jest hamowany przez inhibitory tego enzymu. Do najczęściej stosowanych w praktyce leków hamujących aktywność tego izoenzymu należą: haloperidol, tiorydazyna, fluoksetyna, paroksetyna i klomipramina.

Fentanyl

Fentanyl jest czystym agonistą receptora μ , nasila depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy leków nasennych, uspokajających, benzodiazepin oraz leków przeciwhistaminowych penetrujących do ośrodkowego układu nerwowego. Lek ten ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale izoenzymu CYP3A4, toteż podanie go z lekami hamującymi aktywność tego izoenzymu zwiększa ryzyko wystąpienia depresji oddechowej oraz bradykardii.

Oksykodon

Jest agonistą receptorów μ i jest metabolizowany w wątrobie do noroksykodonu i oksymorfonu, który wykazuje małą aktywność analgetyczną, pozbawioną znaczenia klinicznego. Metabolizm oksykodonu odbywa się przy udziale izoenzymu CYP2D6 i jest hamowany przez inhibitory tego enzymu. Oksykodon stosowany łącznie z lekami przeciwddepresyjnymi może nasilać ich działanie. Wzmaga również działanie leków z grupy miorelaksantów i stosowany łącznie z nimi może spowodować niewydolność oddechową. Nie zaleca się łączenia go z inhibitorami MAO [27, 28].

Metadon

Metadon jest agonistą receptorów opioidowych; stosuje się go w leczeniu bólu przewlekłego, a także uzależnienia od opioidów. Na rynku dostępna jest mieszanina racemiczna zawierająca enancjomery R-metadon (L-metadon) i S-metadon (D-metadon).

R-metadon wykazuje 10-krotnie większe powinowactwo niż S-metadon w stosunku do receptorów opioidowych μ i δ . Metadon ma biodostępność około 75% (36–100). Opisano farmakokinetykę mieszaniny racemicznej metadonu, ale okazuje się, że istnieją różnice w metabolizmie obu enancjomerów. CYP3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm metadonu (oba enancjomery). Ulegają one N-demetylacji, z możliwym niewielkim udziałem CYP2C9, a CYP2D6 odgrywa niewielką lub żadną rolę w tym metabolizmie, jednak CYP2D6 może brać udział w metabolizmie (R)-enancjomeru.

Leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, podawane łącznie z metadonem, mogą spowodować depresję ośrodkowego układu nerwowego, hipotensję, głęboką sedację, śpiączkę. Metadon może zwiększyć stężenie i efekt działania tych leków (β_1 selektywne β -adrenolityki, dekstrometorfany, fluoksetyna, lidokaina). Leki indukujące CYP3A4 mogą obniżyć skuteczność metadonu (karbamazepina, fenobarbital). Inhibitory CYP3A4 mogą podwyższać stężenie metadonu (azolowe leki przeciwgrzybicze, diklofenak, doksycyklina, propofol, leki przeciwdepresyjne — fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram). Metadon wykazuje zdolność do wydłużania odstępu QT w zapisie EKG, czemu towarzyszy możliwość wystąpienia potencjalnie śmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca [29]. Na powikłanie to są narażone głównie kobiety, pacjenci przyjmujący leki mogące wywoływać bradykardię (leki β -adrenolityczne, werapamil, digoksyna), chorzy leczeni przy użyciu leków antyarytmicznych i stosujący leki hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4, które spowalniają metabolizm metadonu. U pacjentów leczonych diuretykami i metadonem należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi, ponieważ hipokaliemia zwiększa ryzyko zaburzeń rytmu serca u osób stosujących metadon.

Buprenorfina

Jest półsyntetycznym opioidem należącym do grupy częściowych agonistów receptora opioidowego μ . Buprenorfina jest poddawana aktywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, dlatego podawana doustnie ma małą biodostępność, jednak stosowana podjęzykowo wchłania się na tyle efektywnie, że pozwala uzyskać efekt analgetyczny. Silnie łączy się z białkami osocza (96%). Jest metabolizowana w procesie N-dealkilacji do norbuprenorfiny i dwóch innych metabolitów (niezidentyfikowanych). Metabolizm odbywa się przez CYP3A4. Eliminacja leku następuje głównie z kałem, a około 10–30% jest wydalone z moczem, dlatego niewydolność nerek nie jest wskazaniem

do zmniejszenia dawki buprenorfiny. Aktywność CYP3A4 może być zmniejszona u osób z niewydolnością wątroby.

Buprenorfina może wchodzić w interakcje z lekami, które oddziałują na CYP3A4. Mogą to być inhibitory (leki przeciwgrzybicze, makrolidy) lub leki indukujące CYP3A4 (fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) [20–22].

Częściej stosowane w leczeniu bólu leki adiuwantowe

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)

Najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest amitryptylina. Spośród kilku potencjalnych mechanizmów działania największe znaczenie ma wpływ na zahamowanie wychwyty zwrotnego noradrenalin i serotoniny, jak również możliwość potencjalizacji stosowanych łącznie leków opioidowych. Amitryptylina jest również niespecyficznym inhibitorem kompleksu receptora NMDA. Ze względu na właściwości lipofilne przechodzi przez barierę krew–mózg. Jest metabolizowana w wątrobie, wykazuje efekt pierwszego przejścia, a jej biodostępność wynosi 30–80%. Metabolizm w wątrobie odbywa się poprzez proces oksydacji przez izoenzymy CYP2C9 i CYP2D6 cytochromu P450. Amitryptylina może blokować działanie antyhipertensyjne guanetydyny i innych leków o podobnym mechanizmie. Może powodować hiperpyreksję w połączeniu z lekami antycholinergicznymi i neuroleptycznymi (zwłaszcza podczas upałów). Cymetydyna hamuje metabolizm amitryptyliny, co może spowodować wzrost stężenia leku we krwi i wystąpienie objawów niepożądanych. Amitryptylina hamuje perystaltykę przewodu pokarmowego i może hamować wchłanianie leków podawanych doustnie [20–22, 30].

Wenlafaksyna

Wenlafaksyna należy do SNRI. Podawana doustnie jest dobrze wchłaniana w przewodzie pokarmowym (92%). Całkowita biodostępność wenlafaksyny wynosi 45%. Jest metabolizowana w wątrobie do O-dezmetylwenlafaksyny (ODV) i jest to główny aktywny metabolit. Inne metabolity to N-dezmetylwenlafaksyna, O-didezmetylwenlafaksyna oraz inne mniej istotne metabolity. Za przekształcenie wenlafaksyny do O-dezmetylwenlafaksyny odpowiada CYP2D6. Jak większość leków, wenlafaksyna może wchodzić w reakcję z innymi preparatami. Może wchodzić w reakcję z solami litu, ale nie zostało to klinicznie potwierdzone. Dotyczy to również stosowania diazepam. Cymetydynę powinno się podawać ostroż-

nie w połączeniu z wenlafaksyną, szczególnie u chorych w podeszłym wieku leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, z upośledzoną funkcją nerek i wątroby [20–22, 31].

Karbamazepina

Karbamazepina należy do leków przeciwdrgawkowych, powoduje zahamowanie pobudliwości samostnej w patologicznych kanałach sodowych. Podawana doustnie w 76% łączy się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie przy udziale CYP3A4 do aktywnego metabolitu karbamazepino-10,11-epoksydu, mającego aktywność przeciwdrgawkową. Jest on następnie metabolizowany do trans-diolu pod wpływem hydrolazy epoksydu. Wydalanie karbamazepiny odbywa się głównie przez nerki (72%), pozostałe 28% jest wydalone z kałem. Leki wpływające na cytochrom P450 i/lub hydrolazę epoksydu mogą wchodzić w interakcję z karbamazepiną (azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna, klarytromycyna, fluoksetyna, inhibitory proteaz, kwas walproinowy, werapamil).

Karbamazepina może wchodzić w reakcję z lekami indukującymi CYP3A4 (cisplatyna, rimfampicyna, fenytoina, fenobarbital, teofilina), a także lekami hamującymi CYP3A4 (paracetamol, amitryptylina, klonazepam, doksycyklina, glikokortykosteroidy, lamotrygina, topiramet, tramadol) [20–22].

Gabapentyna

Gabapentyna w niezmienionej formie oddziałuje na podjednostkę $\alpha 2\delta$ regulowanego napięciem kanału wapniowego. Praktycznie nie podlega metabolizmowi u ludzi. Biodostępność gabapentyny jest odwrotnie proporcjonalna do dawki: 60% — 900 mg, 47% — 1200 mg, 34% — 2400 mg, 33% — 3600 mg. Gabapentyna słabo wiąże się z białkami osocza (3%). Jest eliminowana przez nerki w niezmienionej formie. U osób starszych, przy współistniejącej niewydolności nerek, klirens osoczowy gabapentyny się zmniejsza. Gabapentynę można usunąć z organizmu w czasie dializy.

Gabapentyna nie konkuruje metabolicznie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, dlatego można ją stosować łącznie z fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, fenobarbitralem. Nie ma wystarczających danych w piśmiennictwie na temat interakcji z innymi lekami. Zaleca się jedynie, aby gabapentynę podawać w odstępie 2 godzin przy stosowaniu leków z grupy *antacida* [20–22, 32].

Pregabalina

Pregabalina podobnie jak gabapentyna oddziałuje na podjednostkę $\alpha 2\delta$ regulowanego napięciem

kanału wapniowego. Stosowana doustnie ma dużą, niezależną od dawki biodostępność wynoszącą co najmniej 90%. Wchłanianie pregabaliny zmniejsza się, jeśli jest podawana w trakcie jedzenia. Pregabalina nie łączy się z białkami osocza i ulega nieistotnemu klinicznie metabolizmowi u ludzi. Podawana doustnie w ponad 90% jest wydalana przez nerki w niezmienionej formie, a N-metylowana pochodna pregabaliny stanowi 0,9% dawki doustnej. Eliminacja przez nerki pregabaliny jest proporcjonalna do klirensu kreatyniny. W badaniach *in vitro* wykazano, że pregabalina nie hamuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4.

W badaniach interakcji pregabaliny z gabapentiną wykazano, że nie ma klinicznie istotnej interakcji pomiędzy tymi lekami. Działania innych leków przeciwdrgawkowych (fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina) nie zmieniają się przy łącznym stosowaniu z pregabaliną. Nie zachodzą również interakcje z benzodiazepinami.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy stosuje się u chorych na nowotwór z bólami kostnymi, opornym na leczenie bólem neuropatycznym, szczególnie w zespołach z ucisku rdzenia kręgowego, także w bólach głowy spowodowanych wzrostem ciśnienia śródczaszkowego.

Głównym enzymem odpowiedzialnym za ich metabolizm jest CYP3A4, który również może być indukowany przez leki z tej grupy. Glikokortykosteroidy wchodzić w interakcje z wieloma lekami: wzajemne hamowanie metabolizmu — cyklosporyna, erytromycyna, ketokonazol, hamują odpowiedź immunologiczną zastosowanych szczepionek, antagonizują działanie cholinomimetyków, zwiększają toksyczność digoksyny; barbiturany, fenytoina, karbamazepina przyspieszają metabolizm glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy mogą zmniejszać lub nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych. Stosowane łącznie z lekami moczopędnymi (tiazdy, furosemid) mogą zwiększać utratę jonów potasu. Antagonizują działanie leków przeciwcukrzycowych, zmniejszają efekty działania leków hipoglikemizujących. W połączeniu z NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wnioski

W podsumowaniu należy podkreślić, że w leczeniu bólu rzadko stosuje się monoterapię, przeprowadzono jednak mało badań oceniających wzajemne oddziaływanie leków przeciwbólowych, zarówno pod kątem korzyści, jak i niepożądanych efektów zastosowania połączenia leków. Skojarzenie leków

może mieć działanie addytywne lub synergistyczne, ale również może powodować wystąpienie objawów niepożądanych, które jest tak samo istotne jak korzyści wynikające z kojarzenia leków. Bardzo ważne znaczenie mają również interakcje farmakokinetyczne, o których należy pamiętać, decydując się na terapię wielolekową.

Piśmiennictwo

1. American Geriatric Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. AGS practice guidelines: the management of chronic pain in older persons. *J. Am. Geriatric Society* 1998; 46: 635–651.
2. Schug S.A., Zech D., Dorr U. Cancer Pain management according to WHO guidelines. *J. Pain Symptoms and Management* 1990; 5: 27–32.
3. American College of Rheumatology. Subcommittee on Osteoarthritis. Recommendation for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthr. Rheum.* 2000; 43: 1905–1915.
4. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute and Cancer Pain. American Pain Society, Glenview, IL 1999.
5. Wytyczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
6. Mayzner-Zawadzka E., Błaszczak B., Serebnicki W., Dobrogowski J., Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego — zalecenia. *Ból* 2005; 6 (numer specjalny).
7. Eisenach J.C. Drug combination studies. *Pain* 1999 an Updated Review. IASP Press 1999; 309–313.
8. Raffa R.B. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain, *J. Clin. Pharm. Therap.* 2001; 26: 257–264.
9. Van Elstraete A.C., Pastureau F., Lebrun T., Mehdaoui H. Caudal clonidine for postoperative analgesia in adults. *Br. J. Anaesth.* 2000; 84: 401–402.
10. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. experimental studies in the rat. *Acta Anaesth. Scand.* 1995; 103 (supl. 39): 1–44.
11. Edwards J., Mc Quay E.I.H.J., Moore A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol in acute postoperative. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 25: 121–130.
12. Greenwood-Van Meerveld B., Gardner C.J., Little P.J. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16 (supl. 2): 46–53.
13. Bell J., Byron G., Gibson A., Morris A. A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Rev.* 2004; 23: 311–317.
14. Ripamonti, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3216–3221.
15. Kalso E. Improving opioid effectiveness: from ideas to evidence. *EJP* 2005; 9: 131–135.
16. Foster D.J.R., Somogyi A.A., White J.M., Bochner F. Population pharmacokinetics of (R)-, (S)- and rac-methadone in methadone maintenance patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57: 742–755.
17. Baconja M.-M., Irving G., Argoff C. Rationale multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2006; 10: 34–38.
18. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
19. Gilron I., Watson P., Cahill C.M., Moulin D.E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175: 265–275.
20. Kostka Trąbka E., Woroń J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL, Warszawa 2006.
21. Prandota J. Postępy farmakokinetyki i farmakogenomiki w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003.
22. Davies M.P., Homs J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001; 9: 442–451.
23. Wilcock A., Frisby T., Webster M. i wsp. Potential for drug interaction involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicenter audit. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60: 326–329.
24. Verhamme K., Mosis G., Dieleman J. i wsp. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 330.
25. Nieuwstraten C., Labiris R., Holbrook A. Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can. J. Psychiatry* 2006; 51: 300–315.
26. Dobrogowski J., Wordliczek J. Medycyna bólu. PZWL, Warszawa 2004: 356–361.
27. Lemberg K.K., Korpi E.R., Siiskonen A.O. i wsp. Oxycodone's Mechanism of Action and Potency Differences after Spinal and Systemic Routes of Administration. *Anesthesiology* 2007; 106: 1064–1065.
28. Lemberg K.K., Kontinen V.K., Siiskonen A.O. i wsp. Antinociception by spinal and systemic oxycodone: why does the route make a difference? *In vitro* and *in vivo* studies in rats. *Anesthesiology* 2006; 105: 801–812.
29. Krantz M.J., Mehler P.S. QTc prolongation: methadone's efficacy — safety paradox. *Lancet* 2006; 368: 556–557.
30. McQuay H.J., Carroli D., Glynn C.J. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anesthesia* 1993; 48: 281–285.
31. Sumpton J.E., Moulin D.E. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35: 557–559.
32. Baconja M. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2003; 25: 81–104.
33. Zareba G. Pregabalin: a new agent for the treatment of neuropathic pain. *Drugs Today* 2005; 41: 509–516.
34. Gold R., Buttgerit F., Toyka K.V. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J. Neuroimmunol.* 2001; 117: 1–8.